

die Salicylsäure in Lösung bleibt. Schließlich krystallisiert man die Säure noch aus Ligroin um, aus dem sie in sehr großen sechseckigen Prismen erhalten werden kann; sie schmilzt bei 121.5° und ist in Sprit, Aceton und Benzol sehr leicht löslich; mit Eisenchlorid gibt sie keine Färbung, und von ätzenden Alkalien wird sie in Salicylsäure und Menthol zerlegt. Die Ausbeute beträgt 9 g, entsprechend 45% der Theorie.

0.2655 g Subst.: 0.6553 g CO_2 , 0.18 g H_2O .

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Ber. C 67.5, H 7.5.

Gef. » 67.32, » 7.58.

446. Hans Fischer und E. Bartholomäus:

Zur Hämopyrrol-Frage.

[Aus der II. Medizinischen Klinik zu München.]

(Eingegangen am 11. November 1911.)

Knorr und Hess¹⁾ veröffentlichten vor kurzem die Synthese des 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols und wiesen nach, daß dieser Körper nicht identisch ist mit dem von Nencki entdeckten und von Piloty als 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrol erklärten Hämopyrrol.

Die Hauptdifferenz besteht in einem Schmelzpunktsunterschied des Pikrats um 23° .

Nencki sowohl wie Piloty²⁾ geben den Schmelzpunkt des Hämopyrrol-Pikrats zu 108.5° an, während Knorr und Hess für das Pikrat des 2.4-Dimethyl-3-äthyl-pyrrols $131-132^{\circ}$ finden.

Der eine von uns hat schon früher³⁾ beobachtet, daß der Schmelzpunkt des Hämopyrrol-Pikrats nicht bei 108.5° liegt, sondern höher.

Wir haben nun wiederum Hämopyrrol-Pikrat aus Blutfarbstoff nach der Nenckischen Methode dargestellt, das Hämopyrrol jedoch vor der Umwandlung in das Pikrat fraktioniert destilliert.

Da wir jedoch in einigen, nicht unwichtigen Punkten von der Nenckischen Vorschrift abgewichen sind, führen wir unser Verfahren an:

Hämin wird in Portionen von 9 g in 240 ccm Eisessig-Jodwasserstoff (ca. 37%) gelöst. Nachdem sehr schnell Lösung eingetreten ist, werden 27 ccm Jodwasserstoffsäure (spez. Gew. 1.96) zugesetzt. Nun erwärmt man $\frac{1}{4}$ Stunden im siedenden Wasserbad und fügt innerhalb 20–25 Minuten 20 g Jod-

¹⁾ Knorr und Hess, B. 44, 2758 [1911].

²⁾ Piloty und Quitmann, B. 42, 4697 [1909].

³⁾ Hans Fischer, H. 73, 228 [1911].

phosphonium und ca. 30 cem Wasser abwechselnd in kleinen Portionen derartig zu, daß einerseits sich ständig Jodwasserstoff entwickelt und andererseits Harzbildung vermieden wird, die dann eintritt, wenn das Wasser zu schnell, besonders anfangs, zugesetzt wird. Bei richtiger Leitung der Operation ist nach der angegebenen Zeit die Lösung fast farblos, und es wird jetzt die mit Eis gekühlte Flüssigkeit möglichst schnell mit 33-prozentiger Natronlauge alkalisiert. Das Hämopyrrol wird nun als farbloses Öl mit Wasserdampf im Kohlensäurestrom abgetrieben, das Destillat dreimal mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Äthers im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur wird der Rückstand fraktioniert destilliert. Nach einem geringfügigen Vorlauf geht die Hauptmenge bei 96° und 12 mm Druck über.

Den zuletzt übergehenden Anteil (96—100°) fingen wir für sich auf. Beim Abkühlen trat Krystallisation ein. Diese, von der Mutterlauge getrennt, stellte tafelförmige Krystalle dar, die sich an der Luft bald bräunten und dabei zersetzten. Der Schmelzpunkt war bei 69° unscharf. Die Reaktion mit Dimethylamido-benzaldehyd war negativ¹⁾, vielleicht liegt ein hydriertes Produkt vor. Leider war die erhaltene Menge an Krystallen zu gering für eine weitere Untersuchung.

Den scharf bei 96° und 12 mm Druck übergehenden Anteil wandelten wir in das Pikrat um, das den Schmp. 120—122° zeigte, nachdem schon vorher Sintern (ca. 116°) eingetreten war. Bei weiterem Umkrystallisieren aus Alkohol änderte sich der Schmelzpunkt nicht.

0.1642 g Sbst.: 0.2858 g CO₂, 0.0712 g H₂O. — 0.1376 g Sbst.: 20.5 cem N (21°, 715 mm).

C₁₄H₁₆N₄O₇. Ber. C 47.72, H 4.55, N 15.91.
Gef. » 47.47, » 4.85, » 16.06.

Die Ausbeute an reinem Hämopyrrol, das absolut farblos war und keinerlei Fluorescenz zeigte, betrug 20.6% des angewandten Hämins, also über das Doppelte des von Piloty aus Hämatoporphyrin bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure erhaltenen; dabei ist noch zu bedenken, daß Hämin 8.6% Eisen und 5.4% Chlor enthält, die beim Hämatoporphyrin wegfallen.

Es war nun die Möglichkeit vorhanden, daß die Reduktion unter den angeführten Bedingungen anders verlief als die mit Zinn und Salzsäure und hierdurch die Differenz im Schmelzpunkt zwischen unserem Präparat und dem Pilotys herrührt. Wir reduzierten daher Hämatoporphyrin mit Zinn und Salzsäure entsprechend den Angaben Pilotys²⁾. Das erhaltene Hämopyrrolpikrat schmolz nach einmaligem Umkrystallisieren ebenfalls bei 120—122°. Der

¹⁾ Hans Fischer und F. Meyer-Betz, H. S. 75, 232.

²⁾ Piloty, A. 366, 237.

Mischschmelzpunkt mit unserem Hämopyrrolpikrat ergab keinerlei Depression.

Da nun der Schmelzpunktsunterschied zwischen unserem Pikrat und dem Knorrs nur noch 10° betrug, haben wir die Knorrsche Synthese nachgearbeitet, um die verschiedenen Pikrate mit einander vergleichen zu können (auch Knorr gibt den Schmelzpunkt des charakteristischen Hämopyrrol-Pikrats zu 108.5° an).

Hierbei stießen wir gleich zu Beginn der Arbeit auf Schwierigkeiten und Differenzen, indem wir unter den von Knorr und Hess angegebenen Bedingungen, an die wir uns zuerst wörtlich hielten, in minimaler Ausbeute einen schön kristallisierten Körper erhielten, der aber nach der Elementaranalyse nicht das Hydrazon des 2.4-Dimethyl-3-acetylpyrrols war, sondern das Ketazin.

Wir haben die Bedingungen mannigfach variiert, aber das Hydrazon nicht erhalten können.

Dies entspricht durchaus den Erfahrungen von Curtius und Thun¹⁾, die beobachteten, daß die bei Einwirkung von Hydrazin auf Ketone entstehenden Hydrazone außerordentlich leicht in die Ketazine übergehen.

Für die Gewinnung des Ketazins führt folgendes Verfahren am besten zum Ziel:

2 g 2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol werden mit 0.8 g Hydrazinhydrat und 1 ccm absolutem Alkohol 5 Stunden lang unter Rückfluß im siedenden Wasserbade erhitzt. Alsdann verdünnt man mit ungefähr dem gleichen Volumen heißen Alkohols und filtriert. Zu dem Filtrat setzt man Essigsäure bis zur eben noch alkalischen Reaktion auf Lackmuspapier und gibt dann unter gelindem Erwärmen Wasser hinzu bis zur beginnenden Trübung. Bei längerem Stehen scheidet sich dann das Ketazin in nadelförmigen Prismen ab; Schmp. $179-180^\circ$. Ausbeute 1.3 g. Der Schmelzpunkt der aus 50-prozentigem Alkohol mehrmals umkristallisierten Substanz schwankte zwischen 195 und 215° . Die Ursache dieser Schwankungen konnte noch nicht festgestellt werden. Die Stickstoffbestimmungen der Substanzen mit den verschiedenen Schmelzpunkten ergaben immer auf das Ketazin stimmende Werte.

0.1612 g Sbst. (bei 100° getrocknet): 0.4185 g CO_2 , 0.1222 g H_2O . — 0.1585 g Sbst.: 30.8 ccm N (21° , 720 mm).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4$. Ber. C 71.05, H 8.21, N 20.74.

Gef. » 70.83, » 8.48, » 20.99.

Das Ketazin ist in Äther und Ligroin schwer löslich, in Benzol ziemlich schwer, in Alkohol und Chloroform leicht und in Eisessig sehr leicht löslich. Während die Lösungen in indifferenten Lösungsmitteln kaum gefärbt sind, ist die in Eisessig insensiv gelb. Beim

¹⁾ Th. Curtius und Thun, J. pr. [2] 44, 161.

Verdünnen der Eisessiglösung mit Wasser entsteht keine Fällung, auf Zusatz von Ammoniak fallen dagegen ganz schwach gefärbte Flocken des Ketazins aus. Die gelbe Farbe der Lösung in Eisessig beruht wahrscheinlich auf Salzbildung, denn in verdünnter Schwefelsäure (1:3) löst sich das farblose Ketazin ebenfalls mit gelber Farbe.

Versetzt man die alkoholische Lösung des Ketazins mit einer ätherischen Lösung von Pikrinsäure, so scheidet sich sehr schnell ein rötlichgelbes Pikrat vom Schmp. 208—210° ab. Die Reaktion des Ketazins mit Dimethylamido-benzaldehyd ist stark positiv.

Das Ketazin unterzogen wir nun dem von Knorr und Hess beschriebenen Reduktionsverfahren, erhielten aber bei 150—160°, entsprechend der schweren Reduzierbarkeit der Ketazine¹⁾, nur sehr schlechte Ausbeute eines Pyrrols.

Wir erhitzen daher, abweichend von der von Knorr und Hess gegebenen Vorschrift, auf 200—220° während 7 Stunden und erhielten jetzt in guter Ausbeute ein Öl, das, fraktioniert destilliert, den Angaben von Knorr und Hess entsprechend übergeng.

Ein Pikrat vom Schmp. 131—132° konnten wir jedoch nicht erhalten; beim Versetzen der konzentrierten ätherischen Lösung unseres Körpers mit ätherischer Pikrinsäure-Lösung und Abkühlen mit Eis entstand zwar ein in konzentrisch gruppierten Nadeln krystallisierender Körper, der jedoch unscharf bei 82—83° schmolz. Beim Umkrystallisieren zersetzte sich der Körper.

Zur näheren Charakterisierung des von uns erhaltenen Öles haben wir ein überaus leicht erhältliches und prachtvoll krystallisierendes Derivat dargestellt, und zwar einen Azofarbstoff mit Diazobenzolsulfosäure:

1 g Diazobenzolsulfosäure wird in ca. 100 ccm Wasser gelöst und hierzu eine gleiche Menge des Öles, in Alkohol gelöst, zugegeben. Sofort entsteht eine tiefrote Färbung, und nach Versetzen mit wenig verdünnter Salzsäure und heftigem Schütteln krystallisiert der Farbstoff in schönen, konzentrisch angeordneten (mikroskopisch), leuchtend roten Nadeln aus. Nach $\frac{1}{2}$ -stündigem Stehen wird abgesaugt und chlorfrei gewaschen.

Da der Farbstoff in allen versuchten Lösungsmitteln zu schwer löslich war, wurde er durch Lösen in $\frac{1}{10}$ -n. Natronlange (Umschlag in gelb) und Fällern mit $\frac{1}{10}$ -n. Salzsäure gereinigt.

Nach nochmaligem Umkrystallisieren wurde der Farbstoff bei 100° über Phosphorpentoxyd zur Konstanz getrocknet, wobei keine nennenswerte Gewichtsabnahme erfolgte. Der Körper ist halogenfrei.

¹⁾ Curtius und Thun, l. c.

0.1507 g Sbst.: 0.3003 g CO₂, 0.0794 g H₂O. — 0.1659 g Sbst.: 0.3315 g CO₂, 0.0867 g H₂O. — 0.2200 g Sbst.: 28.0 ccm N (23°, 721 mm). — 0.1250 g Sbst.: 0.0957 g BaSO₄.

C₁₄H₁₇O₃N₃S. Ber. C 54.68, H 5.58, N 13.68, S 10.44.
Gef. » 54.34, 54.49, » 5.89, 5.85, » 13.67, » 10.52.

Daß wirklich ein Azofarbstoff und nicht eine Diazoamino-Verbindung vorliegt, geht aus einer Reihe von Tatsachen hervor. Die Reaktion mit Dimethylamido-benzaldehyd ist negativ, ebenso sprechen die Farbstärke und Widerstandsfähigkeit gegen verseifende Mittel sowie gegen eine alkalische Lösung von 1.8-Amidonaphthol-4.6-disulfosäure gegen das Vorliegen einer Diazoamino-Verbindung.

Beim Zusammenbringen selbst sehr stabiler Diazoamino-Verbindungen mit einer alkalischen Lösung der genannten Amido-naphthol-sulfosäure findet Spaltung der ersteren unter Kupplung der frei gewordenen Diazo-Verbindung mit der Amido-oxysulfosäure zum Azofarbstoff statt. Im vorliegenden Falle wäre beim Vorhandensein einer Diazoamino-Verbindung der bekannte bläulichrote Farbstoff aus diazotierter Sulfanilsäure und der alkalisch gekuppelten 1.8-Amidonaphthol-4.6-disulfosäure zu erwarten gewesen. Die alkalische (gelbe) Lösung unseres Farbstoffes gibt aber mit der genannten Amidonaphthol-sulfosäure keine Spur dieses Farbstoffes. Reduziert man unseren Farbstoff mit Zinkstaub unter Zusatz von etwas Chlorammonium, so kuppelt die erhaltene farblose Lösung nicht mehr mit Diazobenzol-sulfosäure zu dem beschriebenen Farbstoff, weil die Stelle im Pyrrolkern, an der die Diazosulfanilsäure bei der Farbstoffbildung eingegriffen hatte, nach der Reduktion offenbar durch eine Amino-Gruppe besetzt ist.

Daß diese Spaltung auch wirklich eingetreten ist, haben wir leicht durch Diazotierung und Kupplung mit alkalischer R-Salz-Lösung (2-naphthol-3.6-disulfosaures Natrium) zu einem intensiv rot gefärbten Farbstoff nachweisen können.

Zum Vergleich mit Hämopyrrol ließen wir die Diazobenzol-sulfosäure auch auf Hämopyrrol einwirken, erhielten aber bis jetzt kein krystallisierendes Derivat.

Wir gelangen also zu dem gleichen Resultat wie Knorr und Hess, nämlich daß das durch Reduktion über das Ketazin aus dem 2.4-Dimethyl-3-acetyl-pyrrol erhaltene Produkt nicht identisch ist mit Hämopyrrol. Ob der von uns erhaltene Körper der gleiche ist wie der von Knorr und Hess, müssen wir dahingestellt sein lassen.